

Оценка влияния ксенона на интенсивность послеоперационного болевого синдрома у онкологических пациентов: рандомизированное исследование

В.И. Потиевская¹, Ф.М. Шветский²,
Д.В. Сидоров¹, М.В. Ложкин¹, М.Б. Потиевский¹,
Г.Р. Абузарова¹, Р.Р. Сарманаева¹, С.В. Кузнецов¹,
Г.С. Алексеева¹

¹ МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ, Москва, Россия

² ГБУЗ ГВВ № 2 ДЗМ, Москва, Россия

Реферат

Актуальность. Изучался анальгетический эффект ксенон-кислородных ингаляций у онкологических пациентов с опухолями абдоминальной локализации в послеоперационном периоде. **Материалы и методы.** Проведено сравнительное рандомизированное слепое плацебо-контролируемое исследование у 60 пациентов: 31 пациент основной группы получал ингаляции ксенон-кислородной смеси, содержащей 25 ± 5 % ксенона, 29 пациентов группы плацебо — ингаляции кислородно-воздушной смеси. **Результаты.** Выявлено клинически значимое снижение уровня боли по данным визуально-аналоговой шкалы сразу после ингаляции ксенон-кислородной смеси и через 30 минут у 90,3 % ($p < 0,01$) и 80,6 % ($p < 0,05$) пациентов соответственно. В группе плацебо умеренное и значительное снижение интенсивности болевого синдрома наблюдалось только у 37,9 % пациентов сразу после процедуры и у 27,4 % через 30 минут после ингаляции кислорода. По данным чрескожной электронеуростимуляции в группе ксеноновой терапии отмечалось значимое увеличение болевого порога сразу после ингаляции ксенон-кислородной смеси ($p < 0,01$) и через 30 минут ($p < 0,05$). В группе плацебо достоверных изменений порога болевой чувствительности выявлено не было. **Заключение.** Ингаляции ксенон-кислородной смеси способствуют снижению уровня послеоперационной боли и увеличивают болевой порог у онкологических пациентов.

Assessment of xenon effect on postoperative pain syndrome severity in oncological patients: a randomized study

V.I. Potievskaya¹, F.M. Shvetskiy², D.V. Sidorov¹,
M.V. Lozhkin¹, M.B. Potievskiy¹, G.R. Abuzarova¹,
R.R. Sarmanaeva¹, S.V. Kuznetsov¹, G.S. Alekseeva¹

¹ P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center — branch of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

² Hospital for war veterans No 2, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. The present study was designed to evaluate analgetic effect of xenon-oxygen mixture inhalations in oncological patients with abdominal tumors in postoperative period. **Materials and methods.** It was randomized blind placebo-controlled clinical trial, which was performed in 60 patients: 31 of them were in the main group and received xenon-oxygen mixture containing 25 ± 5 % xenon and other 29 were in the placebo group and received oxygen-air mixture. **Results.** According to the visual-analogical scale of pain, significant decreasing of the pain level was found in the main group after the inhalation and 30 minutes later in 90.3 % ($p < 0.01$) and 80.6 % of patients ($p < 0.05$) accordingly. The same result was found in the placebo group in 37.9 % of patients after oxygen-air mixture inhalation and 30 minutes later in 27.4 % of patients. The pain threshold measured with transcutaneous electroneurostimulation significantly increased in the xenon group after the inhalation ($p < 0.01$) and 30 minutes later ($p < 0.05$). In the placebo group no difference between the measurements was found. **Conclusions.** Xenon-oxygen mixture inhalation leads to the postoperative pain level reduction and increases the pain threshold in oncological patients.

Keywords: xenon, inhalational anesthetics, postoperative pain, abdominal neoplasms

✉ For correspondence: Vera I. Potievskaya — Ph.D., M.D., chief researcher "National Medical Research Radiology Center", Russian Federation Ministry of Healthcare; e-mail: vera.pot@mail.ru



Ключевые слова: ксенон, ингаляционные анестетики, послеоперационная боль, опухоли абдоминальной локализации

✉ *Для корреспонденции:* Потиевская Вера Исааковна — д-р мед. наук, главный научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия; e-mail: vera.pot@mail.ru

✉ *Для цитирования:* Потиевская В.И., Шветский Ф.М., Сидоров Д.В., Ложкин М.В., Потиевский М.Б., Абузарова Г.Р., Сарманаева Р.Р., Кузнецов С.В., Алексеева Г.С. Оценка влияния ксенона на интенсивность послеоперационного болевого синдрома у онкологических пациентов: рандомизированное исследование. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2021;3:140–150. DOI: 10.21320/1818-474X-2021-3-140-150

✉ *Поступила:* 13.03.2021

✉ *Принята к печати:* 02.06.2021

✉ *For citation:* Potievskaya V.I., Shvetskiy F.M., Sidorov D.V., Lozhkin M.V., Potievskiy M.B., Abuzarova G.R., Sarmanaeva R.R., Kuznetsov S.V., Alekseeva G.S. Assessment of xenon effect on postoperative pain syndrome severity in oncological patients: a randomized study. *Annals of Critical Care*. 2021;3:140–150. DOI: 10.21320/1818-474X-2021-3-140-150

✉ *Received:* 13.03.2021

✉ *Accepted:* 02.06.2021

DOI: 10.21320/1818-474X-2021-3-140-150

Введение

Для всех пациентов характерно наличие болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде, особенно актуальна интенсивность боли у пациентов с онкологическими заболеваниями [1, 2]. Патогенез боли является достаточно сложным, существенное значение при этом имеют ее вегетативные и психоэмоциональные компоненты [3, 4].

Ксенон относится к инертным газам, которые в организме человека не вступают в биохимические реакции и не образуют соединений. В то же время описано взаимодействие ксенона с молекулами воды с образованием т. н. клатратных соединений, которые могут оказывать существенное влияние на функциональное состояние организма [5]. Установлено, что ксенон оказывает тормозящее действие на ионотропные рецепторы глутамата, селективно связывающие N-метил-D-аспартат (NMDA), и слабо воздействует на рецепторы, связывающие γ -аминомасляную кислоту (ГАМК). Ксенон ингибирует NMDA-рецепторы, конкурентно взаимодействуя с центром, связывающим коагонист NMDA-рецепторов, глицин. Ингибирование NMDA-рецепторов путем связывания с ними ксенона обуславливает анальгетические, наркотические и нейропротективные свойства этого газа [6, 7]. Согласно представленным в литературе данным, ксенон, не вступая в химические реакции, временно и обратимо изменяет функции нейронов по передаче ноцицептивных и

неноцицептивных стимулов. Клинические исследования показали, что уже в малой концентрации ксенон влияет на синаптическую передачу предположительно в области желатинозной субстанции и 2-й пластины Рекседа задних рогов спинного мозга [5]. При более продолжительном воздействии отмечается влияние ксенона на таламические и гипоталамические структуры.

Ксенон используется в качестве ингаляционного анестетика при проведении различных хирургических вмешательств, в т. ч. высокого риска [8]. Масочные ксенон-кислородные ингаляции используются для анальгезии при болевом синдроме, обусловленном различными факторами [9], в т. ч. при кратковременных хирургических манипуляциях (венесекция, грыжесечение, перевязки ожоговых пациентов и др.). Ингаляции проводятся при сохранении спонтанного дыхания с концентрацией ксенона от 20 до 50 %.

В то же время в литературе присутствуют лишь единичные исследования, посвященные оценке уровня боли при применении ксенона для обезболивания в послеоперационном периоде [10].

Проблема послеоперационного обезболивания в абдоминальной онкохирургии является актуальной в связи с высокой распространенностью обширных и травматичных хирургических вмешательств. Адекватное обезболивание необходимо для защиты от тяжелых последствий катехоламинового стресса, а также быстрого восстановления перистальтики желудочно-ки-

печного тракта, двигательной активности пациента и его комфорта. Эту задачу может обеспечить мультимодальная послеоперационная анальгезия, включающая системную опиоидную, неопиоидную и эпидуральную анальгезию [2, 11].

Мы предположили, что включение в эту схему ксенон-кислородных ингаляций улучшит эффективность послеоперационного обезболивания.

Цель исследования — оценка влияния масочных ингаляций ксенон-кислородной смеси на интенсивность болевого синдрома в послеоперационном периоде у онкологических пациентов после хирургических вмешательств абдоминальной локализации.

Материалы и методы

Дизайн исследования. Выполнено сравнительное рандомизированное слепое плацебо-контролируемое исследование.

Критерии включения: добровольное письменное согласие; наличие онкологического заболевания; проведение открытого хирургического вмешательства с лапаротомным доступом продолжительностью более 2 ч; возраст 45–75 лет.

Критерии не включения: сопутствующие соматические заболевания в стадии декомпенсации; тяжелая дыхательная недостаточность; заболевания с высоким риском пневмоторакса; острая фаза инфаркта миокарда (до 14 дней) и нестабильная стенокардия; тяжелые степени недостаточности кровообращения (НК 2 и выше); состояния, сопровождающиеся выраженным угнетением центральной нервной системы; инфекционные заболевания, сопровождающиеся высокой температурой; психические заболевания; несоответствие возрастной категории; нежелание участвовать в исследовании.

Критерии исключения: ошибочное включение; индивидуальная повышенная чувствительность к ксенону; появление у пациента критериев не включения во время проведения исследования; серьезное отклонение от протокола исследования; желание пациента выйти из исследования; серьезные нежелательные явления или значительные отклонения в лабораторных анализах, требующие отмены исследуемой терапии.

Первоначально было включено 73 пациента, из которых 13 выбыли из исследования (4 — в связи с развитием серьезных осложнений в раннем послеоперационном периоде: дыхательная недостаточность, сердечная недостаточность; 4 — отказались от проведения ингаляций после операции; у 5 пациентов отмечался выраженный дискомфорт при дыхании по закрытому контуру). Окончательно в исследование было включено 60 онкологических пациентов со злокачественными новообра-

зованиями абдоминальной локализации в возрасте от 45 до 75 лет (табл. 1).

Все включенные в исследование пациенты были рандомизированы на 2 группы: 31 пациент основной группы, которым проводились ингаляции ксенон-кислородной смеси, и 29 пациентов группы плацебо, которым проводились ингаляции кислородно-воздушной смеси. Рандомизация осуществлялась методом последовательных номеров с использованием таблицы случайных чисел. При этом каждому нечетному порядковому номеру в ранжированном ряду соответствовала цифра «1», а четному порядковому номеру — цифра «2». Цифра «1» означала основную группу, с включением ксенон-кислородных ингаляций, цифра «2» — группу плацебо. Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на проведение исследования, где указывалось, что может проводиться как лечение ксеноном, так и ингаляции кислородно-воздушной смеси. Исследование было заслеплено для пациентов и лечащих врачей, для исследователей — оставалось открытым вследствие необходимости регулировать состав газовых смесей в процессе ингаляций.

Выполнение протокола исследования было одобрено локальным этическим комитетом МНИОИ им. П.А. Герцена № 444 от 01.11.2019.

Методика проведения процедуры ингаляции ксенона

Ксенон-кислородные ингаляции проводились по закрытому дыхательному контуру на аппарате КТК-01 (ксеноновый терапевтический контур), в состав которого входил газоанализатор для проведения контроля процентного соотношения ксенона и кислорода в дыхательной смеси и адсорбер с натронной известью для поглощения углекислого газа. Содержание ксенона во вдыхаемой смеси при этом составляло 25 ± 5 %, кислорода — 40–50 %, концентрация газов в смеси контролировалась с помощью газоанализатора ГКМ-03 (газоанализатор кислорода и ксенона медицинский).

По достижении требуемых концентраций ксенона его подача снижалась до значений 0 л/мин. Общий расход ксенона за процедуру не превышал 3 л. Кислород подавался в дыхательный контур в количестве, необходимым для обеспечения достаточного дыхательного объема пациента. Использовали ксенон медицинский — лекарственное средство «КсеМед» (общество с ограниченной ответственностью «АКЕЛА-Н», Россия, регистрационное удостоверение ЛС-000121) и кислород газообразный медицинский (ГОСТ 5583). Продолжительность ингаляции составляла 10 минут. В группе сравнения (плацебо) пациенты получали ингаляции смеси 50 % кислорода и 50 % воздуха. Лечение начиналось на 2–3-й день после операции — после перевода из отделения анестезиоло-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Table 1. Clinical characteristics of patients

Показатель	Основная группа	Группа плацебо
Мужчины, абс. количество	18	13
Женщины, абс. количество	13	16
Возраст, годы (Ме, 1–3-й квартили)	61,5 (55,2–67)	61 (57,5–66)
Рост, см (Ме, 1–3-й квартили)	170 (162–176,2)	167,9 (160–176,2)
Вес, кг (Ме, 1–3-й квартили)	75 (62–85,5)	76,5 (60,5–90,5)
Индекс массы тела, кг/м ² (Ме, 1–3-й квартили)	25,9 (23,2–28,8)	27,1 (22,4–30,7)
Сопутствующие заболевания		
Заболевание	Основная группа, абс. количество пациентов	Группа плацебо, абс. количество пациентов
Артериальная гипертензия в анамнезе	11	13
Ишемическая болезнь сердца	1	1
Сахарный диабет	3	3
Аритмии	3	1
Хроническая обструктивная болезнь легких	0	1
Гипотиреоз	1	0

гии, реанимации и интенсивной терапии (ОАРИТ) в профильное хирургическое отделение.

Согласно концепции мультимодальной анальгезии [11], все пациенты в послеоперационном периоде получали комбинированную схему обезболивания: эпидуральная анальгезия 0,2 % раствором ропивакаина со скоростью введения 4–6 мл/ч, лорноксикам по 8 мг 2 раза в сутки внутримышечно (в/м), а также дополнительно опиоидные препараты по требованию (трамадол 100 мг в/м, тримеперидин 20 мг в/м или морфин 1 мг в/м). Оценка болевого синдрома проводили после перевода из ОАРИТ. В этот же день выполняли сеанс ингаляций ксенон-кислородной или кислородно-воздушной смеси.

Уровень боли оценивали по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Пациенты отмечали точку на отрезке длиной 100 мм, измерялось расстояние от начала отрезка до данной точки, затем полученный результат переводили в проценты [12]. Результаты оценивали следующим образом: 0 — боли нет, 10–30 % — боль незначительная, 40–60 % — боль умеренная, 70–90 % — боль выраженная, 90–100 % — боль невыносимая. Снижение интенсивности боли на 10–20 % расценивали как минимальный эффект обезболивания, на 30 % — умеренный эффект.

Определение болевого порога проводили при помощи чрескожной электронейростимуляции. Для этого использовали чрескожный электронейростимулятор (ЧЭНС-2М), постепенно увеличивая интенсивность воздействия, которая измерялась в условных единицах

от 0 до 10 согласно градуировке шкалы прибора. Регистрировалось минимальное значение, при котором испытуемый начинал ощущать воздействие электронейростимулятора.

Измерения уровня и порога боли проводили за сутки до операции, перед сеансом ингаляций ксенон-кислородной или кислородно-воздушной смеси, сразу после сеанса и через 30 минут после сеанса. Время от предшествующего введения опиоидного анальгетика до начала ксенон-кислородных и кислородно-воздушных ингаляций составляло 2–3 ч. Продолжительность эффекта обезболивания определялась на основании опроса пациентов и фиксирования времени следующего введения опиоидного анальгетика. Динамика состояния пациента оценивалась по шкале общего клинического впечатления после процедуры, через 30 минут и на следующий день (табл. 2).

Статистическая обработка

Полученная выборка была проверена на нормальность распределения данных по критериям Лиллиефорса, Шапиро—Уилка и χ^2 Пирсона; $\alpha = 0,05$ (табл. 3).

Полученные результаты позволили сделать вывод о том, что распределение не являлось нормальным, следовательно, обоснованным было применение непараметрических методов статистики.

Таблица 2. Шкала общего клинического впечатления

Table 2. Overall Clinical Impression Scale

Баллы	Оценка состояния
0	Не оценивалось
1	Очень большое улучшение
2	Большое улучшение
3	Небольшое улучшение
4	Изменений нет
5	Небольшое ухудшение
6	Большое ухудшение
7	Очень большое ухудшение

Статистическая обработка проводилась при помощи непараметрического критерия Вилкоксона для связанных совокупностей и критерия Манна—Уитни для не связанных между собой совокупностей; различия считались достоверными при $p < 0,05$. Также применялись критерии χ^2 и точный тест Фишера (в случае, если хотя бы одно из ожидаемых значений, полученных при расчете статистики χ^2 , было не более 5).

Для осуществления анализа данных использовались программы Statistica 12.1 и RStudio.

Результаты и обсуждение

Пациенты основной группы и группы сравнения были распределены по типам хирургических вмешательств следующим образом (табл. 4).

Таблица 3. Проверка распределения данных на нормальность (на примере ВАШ и баллов ЧЭНС)

Table 3. Checking the distribution of data for normality (using the example of VAS and CHENS scores)

		Основная группа			Группа плацебо		
		Критерий Лиллиефорса	Критерий Шапиро—Уилка, p	χ^2 Пирсона, p	Критерий Лиллиефорса	Критерий Шапиро—Уилка, p	χ^2 Пирсона, p
Визуально-аналоговая шкала боли (ВАШ)	Исходно	$p < 0,01$	0,0000001	0,00002	$p < 0,05$	0,188191	0,00001
	До сеанса	$p < 0,05$	0,043704	0,017	$p < 0,01$	0,014843	0,300000
	После сеанса	$p < 0,01$	0,031113	0,09	$p < 0,01$	0,018063	0,480000
	Через 30 мин после сеанса	$p < 0,05$	0,054010	0,002	$p < 0,10$	0,228382	0,00001
	До сеанса — после сеанса	$p < 0,01$	0,057452	0,03	$p < 0,01$	0,052955	0,030000
	До сеанса — через 30 мин	$p < 0,01$	0,386168	0,00001	$p < 0,01$	0,000004	0,00001
	После сеанса — 30 мин	$p < 0,01$	0,000001	0,008	$p < 0,01$	0,075757	0,027000
	Исходно — после сеанса	$p < 0,15$	0,034003	0,00001	$p < 0,15$	0,203667	0,300000
	Исходно — через 30 мин	$p < 0,20$	0,252014	0,00001	$p < 0,01$	0,031962	0,130000
Чрескожная электростимуляция (ЧЭНС)	Исходно	$p < 0,01$	0,001910	0,14	$p < 0,01$	0,000943	0,030000
	До ингаляции	$p < 0,01$	0,000333	0,00003	$p < 0,01$	0,006079	0,004000
	После ингаляции	$p < 0,01$	0,000412	0,0003	$p < 0,01$	0,005566	0,012000
	Через 30 мин	$p < 0,20$	0,144460	0,017	$p < 0,01$	0,000194	0,080000

Таблица 4. Распределение пациентов по типам хирургических вмешательств**Table 4.** Distribution of patients by type of surgical intervention

Название операции	Основная группа (n = 31)	Группа плацебо (n = 29)
Гемиколэктомия	6	4
Атипичная резекция печени	0	1
Гемигепатэктомия	3	9
Резекция прямой кишки	8	4
Панкреатодуоденальная резекция	1	3
Резекция толстой кишки	2	6
Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки	3	0
Дистальная резекция поджелудочной железы	3	1
Комбинированные вмешательства	4	0
Удаление неорганный забрюшинной опухоли	0	1
Удаление малигнизированной пресакральной кисты, брюшно-анальная резекция прямой кишки, плоскостная резекция крестца	1	0

До хирургического вмешательства у большинства пациентов отсутствовал болевой синдром. На 2–3-й день после операции, после перевода пациентов из ОАРИТ, проводилась оценка уровня боли. В обеих группах уровень боли был умеренным (42,5 [40–67,5] и 40 [30–

60] % соответственно) и достоверно между группами не отличался. После проведения сеансов ингаляции ксенон-кислородной смеси отмечалось достоверное уменьшение уровня боли до незначительного уровня по данным ВАШ (табл. 5).

Таблица 5. Изменения уровня интенсивности боли по ВАШ**Table 5.** Changes in the level of pain intensity according to VAS

Точка измерения	Основная группа (n = 31)			Группа плацебо (n = 29)		
	ВАШ, %	p по сравнению с исходными данными	p по сравнению с данными до ингаляции	ВАШ, %	p по сравнению с данными до операции	p по сравнению с данными до ингаляции
До операции	0 (0–10)	–	0,0001	0 (0–10)	–	0,000008
До ингаляции	42,5 (40–67,5)	0,0001	–	40 (30–60)	0,000008	–
После ингаляции	20 (10–30)	0,0000016	0,000004	30 (20–42,5)	0,00005	0,002
Через 30 мин	27,5 (10–30)	0,0010	0,000006	30 (20–46,25)	0,00027	0,005

Примечание. Сравнение проводилось в каждой группе с исходными показателями до операции и с показателями до начала ингаляции ксенон-кислородной или кислородно-воздушной смеси. Данные представлены в виде медиан с 1–3-м квартилями — Me (Q1–Q3). Для оценки достоверности был использован критерий Вилкоксона.

В то же время необходимо отметить, что достоверное снижение уровня боли было выявлено и в группе плацебо. Известно, что плацебо-воздействие может обуславливать до 30 % эффектов терапии, влияя на психоэмоциональный компонент боли. Для того, чтобы провести сравнительную оценку эффективности воздействий в 1-й и 2-й группах, мы разделили пациентов по степени снижения болевого синдрома (рис. 1).

Умеренный и значительный эффект обезболивания после ингаляции ксеноном наблюдался у 28 (90,3 %) пациентов основной группы и всего у 11 (37,9 %) —

группы плацебо. При этом у 23 (74,1 %) пациентов, получавших ксенон-кислородные ингаляции, имело место снижение уровня боли на 50 % и более. В группе плацебо значительное уменьшение болевого синдрома отмечалось только в 6 (20,6 %) случаев. В обеих группах через 30 минут происходило некоторое ослабление эффекта обезболивания, вызванного процедурой, однако в группе ксеноновой терапии умеренное и значительное снижение уровня боли наблюдалось у 25 (80,6 %), а в группе плацебо — всего у 8 (27,4 %) пациентов.

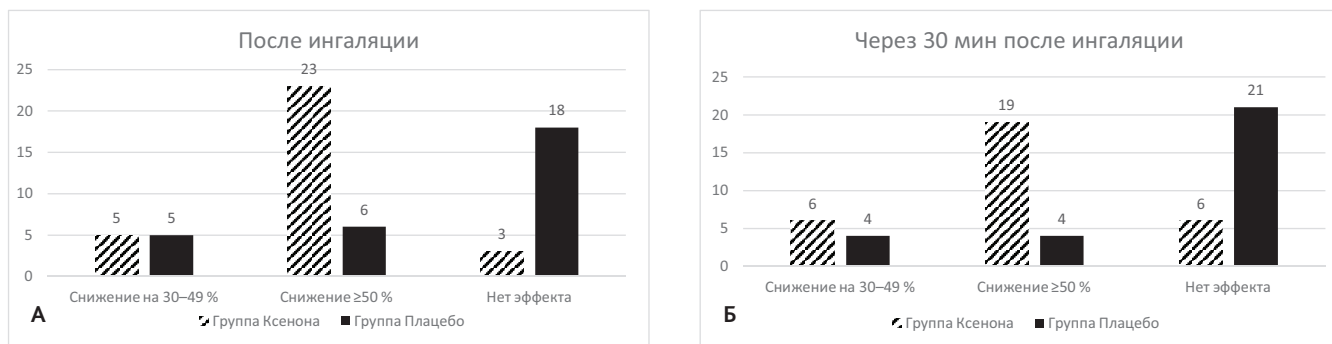


Рис. 1. Степень снижения интенсивности болевого синдрома по данным визуально-аналоговой шкалы: А — сразу после окончания ингаляций ксенон-кислородной и кислородно-воздушной смеси; Б — через 30 минут после окончания ингаляций ксенон-кислородной и кислородно-воздушной смеси

Fig. 1. The degree of decrease in the intensity of pain syndrome according to the visual analogue scale; А — immediately after the end of inhalation of xenon-oxygen and oxygen-air mixture; Б — 30 minutes after the end of inhalation of xenon-oxygen and oxygen-air mixture

Для оценки достоверности различий между сравниваемыми группами были использованы критерий χ^2 Пирсона и точный тест Фишера. Достоверность различий между группами по наличию и отсутствию эффекта определялась при помощи критерия χ^2 Пирсона, $p = 6,86 \times 10^{-5}$. Различия между группой ксенона и группой плацебо по выраженности эффекта оценивались по точному тесту Фишера (при расчете статистики χ^2 были получены ожидаемые значения менее 5, что снижает точность критерия). Для точки измерения сразу после сеанса ингаляций ксенона $p = 1,24 \times 10^{-5}$, а для точки измерения через 30 минут после сеанса — $p = 5 \times 10^{-5}$.

Таким образом, нулевая гипотеза об отсутствии различий между группами была отвергнута, и, согласно полученным результатам, анальгетический эффект ксенона значимо отличался от эффекта плацебо.

При анализе результатов электронеуростимуляции в группе с ксеноном не было выявлено достоверных различий исходных данных до операции и показателей после хирургического вмешательства. В то же время отмечалось достоверное повышение порога болевой чувствительности сразу после ксенон-кислородной ингаляции, которое еще больше увеличивалось через 30 минут после сеанса (табл. 6).

Таблица 6. Изменения порога болевой чувствительности по результатам чрескожной электронеуростимуляции
Table 6. Changes in the pain sensitivity threshold based on the results of transcutaneous electroneurostimulation

Точка измерения	Основная группа (n = 31)			Группа плацебо (n = 29)		
	ЧЭНС, у. е.	p по сравнению с исходными данными	p по сравнению с данными до ингаляции	ЧЭНС, у. е.	p по сравнению с данными до операции	p по сравнению с данными до ингаляции
До операции	4 (4–4,5)	–	0,067	4 (4–4,5)	–	0,456
До ингаляции	4,25 (4–4,5)	0,067	–	4 (4–5)	0,456	–
После ингаляции	4,5 (4–4,5)	0,000007	0,00091	4 (4–5)	0,754	0,726
Через 30 мин	5 (4–6)	0,000469	0,0051	4 (4–5)	0,878	0,382

Примечание. Сравнение проводилось в каждой группе с исходными показателями до операции и с показателями до начала ингаляции ксенон-кислородной или кислородно-воздушной смеси. Данные представлены в виде медиан с 1–3-м квартилями — Me (Q1–Q3). Для оценки достоверности был использован критерий Вилкоксона.

В группе плацебо не было достоверных изменений порога болевой чувствительности ни по сравнению с исходными значениями, ни с показателями перед началом ингаляций кислородно-воздушной смеси, т. е. эффект плацебо не наблюдался. Отсутствие достоверных изменений может быть объяснено небольшими размерами выборки.

Продолжительность анальгетического эффекта составила для группы ксенон-кислородных ингаляций 5 (4–8,75) vs 1 (0–3) ч в группе сравнения, $p = 0,0003$ (достоверность различия оценивалась по критерию Манна–Уитни).

Достоверные отличия были также получены по данным шкалы общего клинического впечатления (табл. 7).

Таблица 7. Динамика показателей шкалы общего клинического впечатления после ингаляций ксенон-кислородной и кислородно-воздушной смесей**Table 7.** Dynamics of indicators of the scale of general clinical impression after inhalation of xenon-oxygen and oxygen-air mixtures

Показатели	Основная группа	Группа плацебо	<i>p</i> между группами	<i>p</i> после процедуры / через 30 мин	<i>p</i> через 30 мин / на следующий день	<i>p</i> после процедуры / на следующий день
После процедуры	2 (2–3)	3 (3–3)	0,000089		Основная группа	
Через 30 мин после процедуры	3 (2–3)	3 (3–4)	0,00039	0,161	0,301	0,064
На следующий день	3 (2–3)	4 (3–4)	0,000006		Группа плацебо	
				0,236	0,041	0,015

Примечание. Достоверность различия между группами определяли по критерию Манна—Уитни, в одной группе между разными точками измерения внутри групп — по критерию Вилкоксона. Данные представлены в виде медиан с 1–3-м квартилями — Me (Q1–Q3).

Чем ниже балл по шкале общего клинического впечатления, тем больше выражено улучшение состояния. В основной группе отмечалось достоверно более выраженное улучшение состояния пациентов, согласно их субъективной оценке, по сравнению с группой плацебо. В группе ксенона изменения недостоверны в процессе наблюдения, т. е. улучшение со-

стояния сохраняется через 30 минут и на следующие сутки. В группе плацебо через 30 минут сохраняются положительные изменения состояния, однако на следующий день они становятся существенно меньше или исчезают.

При сравнении доз обезболивающих препаратов были получены следующие результаты (табл. 8).

Таблица 8. Различия между группами по частоте применения препаратов для послеоперационного обезболивания**Table 8.** Differences between groups in the frequency of use of drugs for postoperative pain relief

Препарат	Основная группа, количество пациентов		Доза, мг, Me (Q1–Q3)	Группа плацебо, количество пациентов		Доза, мг, Me (Q1–Q3)	<i>P</i>
	абс. число	%		абс. число	%		
Ропивакаин (доза указана в мг/ч)	31	100	8 (8–8)	29	100	8 (8–8)	0,364187
Лорноксикам	31	100	16 (16–16)	29	100	16 (16–16)	0,471758
Морфин	0	0	0 (0–0)	2	6,8	0 (0–0)	0,151668
Трамадол	7	22,5	0 (0–100)	11	37,9	100 (0–100)	0,310439
Тримеперидин	1	3,2	0 (0–0)	6	20,6	0 (0–20)	0,038718

Примечание. Достоверность межгрупповых различий оценивалась по критерию Манна—Уитни, дозы препаратов представлены в виде медианы и 1-го и 3-го квартилей — Me (Q1–Q3).

Достоверных межгрупповых отличий по частоте введения и дозам морфина и трамадола получено не было, отмечалось достоверное снижение частоты и дозы введения тримеперидина.

В основной группе 6 пациентам в день проведения ингаляции ксенон-кислородной смеси был однократно дополнительно введен трамадол и 1 пациенту — двукратно vs 11 пациентов с однократным и 1 — с двукратным введением трамадола в группе плацебо. Пациентам группы ксенона не вводили дополнительно морфин, и только 1 пациент получил обезболивание по требованию тримеперидином vs 2 и 6 в группе плацебо, при этом 2 пациента в группе плацебо получили тримеперидин дважды в день.

По среднему количеству проведенных в стационаре койко-дней различие было недостоверным: в группе

ксенона — 14,5 (11–15), в группе плацебо — 16,1 (10–18,5), $p = 0,84$.

Снижение уровня боли и болевого порога при недостоверных отличиях по количеству пациентов, получавших опиоидные анальгетики, в обеих группах говорит о том, что не всегда введение по требованию является адекватным отражением интенсивности болевого синдрома. Это достаточно субъективный момент, т. к. один пациент может долго не обращаться к медицинскому персоналу, а другой может из-за страха боли требовать дополнительного введения препаратов. Поэтому полученные нами результаты могли бы быть объяснены с точки зрения особенностей психоэмоционального и вегетативного статуса пациентов. Уменьшение кратности введений тримеперидина и увеличение времени до

следующего введения опиоидного анальгетика в группе ксенона позволяют сделать предположение о наличии анальгетических свойств препарата и об улучшении обезболивания у обследованных пациентов.

Для достижения эффективного обезболивания у пациентов, перенесших хирургические вмешательства по поводу онкологических заболеваний, необходим комплексный подход, включающий обязательное применение эпидуральной анальгезии, наркотических анальгетиков и нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) [11]. Эпидуральная анальгезия, безусловно, обладает рядом преимуществ, обеспечивает успешное обезболивание при травматичных операциях, к которым относятся хирургические вмешательства в абдоминальной онкохирургии, способствует профилактике послеоперационных пневмоний, аритмий и пареза кишечника. В то же время есть данные, что даже на фоне регионарных методов обезболивания в ряде случаев необходимо дополнительное введение анальгетиков [15]. В частности, в колоректальной хирургии более чем у 50 % пациентов требуется дополнительное использование наркотических анальгетиков в послеоперационном периоде [16]. При этом длительное назначение морфина и его аналогов угнетает перистальтику кишечника, вызывает сонливость и удлиняет период реабилитации больных, которым выполнялись резекционные хирургические вмешательства на органах брюшной полости. НПВС также обладают большим количеством побочных эффектов, в т. ч. могут увеличивать вероятность развития стрессовых поражений слизистой желудочно-кишечного тракта в раннем послеоперационном периоде, и, кроме того, их назначение нежелательно у пациентов с сопутствующей ишемической болезнью сердца. Согласно полученным данным, ксенон-кислородные ингаляции снижают уровень боли и повышают болевой порог в рассматриваемой группе пациентов. Эти данные согласуются с результатами исследования Н.Е. Бутова и соавт., которые показали, что ингаляции ксенон-кислородной смеси обладают анальгезирующим эффектом при использовании субнаркотических концентраций (30–50 % ксенона в газовой смеси). Ксенон может успешно применяться для лечения болевых синдромов различной этиологии (инфаркт миокарда, мочекаменная болезнь, травма, выполнение кратковременных болезненных манипуляций в хирургической практике — перевязок, обработки ожоговой поверхности, пункций, биопсий и т. д.) [9]. Кроме того, ксенон не оказывает отрицательного воздействия на углеводный, жировой и белковый метаболизм, напротив, его применение сопровождается уменьшением минутной потребности в кислороде и усилением анаболических процессов [5]. Таким образом, ксенон не обладает побочными эффектами, способными негативно влиять на реабилитацию пациентов и, согласно некоторым исследованиям, способствует восстановлению после хирургических вмешательств [15, 16].

Оценка динамики клинического состояния выявила улучшение у пациентов, получивших ингаляции ксенон-кислородной смеси, при этом значимость различий по сравнению с группой плацебо сохранялась в течение следующих суток после ингаляции. Пролонгированное анальгетическое действие ксенона было отмечено также в работе Holsträter T.F. et al., которые наблюдали эффект потенцированного обезболивания в послеоперационном периоде после интраназального введения ксенона во время анестезии [14]. Эти результаты, очевидно, обусловлены тем, что ксенон обладает не только анальгетическими, но и протекторными свойствами, благоприятно влияет на процессы метаболизма и состояние вегетативной нервной системы. Полученные данные можно также сопоставить с результатами исследования эффектов ксеноновой анестезии у пациенток, оперированных по поводу рака молочной железы, в котором авторами было отмечено сокращение в 5 раз времени посленаркозной реабилитации [16].

К ограничениям исследования можно отнести: 1) неполное ослепление исследования (отсутствовало заслепление для исследователя, непосредственно проводящего процедуры ингаляции газовых смесей, а также при анализе полученных данных); 2) отсутствие мониторинга интенсивности боли в 1-е сутки после операции; 3) однократное применение ингаляций ксенона, что не позволило достичь эффекта долговременной адаптации; 4) не фиксировалось точное время от предшествующего введения анальгетика до начала ксенон-кислородных и кислородно-воздушных ингаляций.

Заключение

Выполненное исследование продемонстрировало наличие анальгетического эффекта ингаляций газовой смеси с низким содержанием ксенона ($25 \pm 5\%$). Было обнаружено клинически значимое снижение уровня боли сразу после ингаляции ксенон-кислородной смеси и через 30 минут у 90,3 % ($p < 0,01$) и 80,6 % ($p < 0,05$) пациентов соответственно. В группе плацебо, пациентам которой проводились кислородно-воздушные ингаляции, умеренное и значительное снижение интенсивности болевого синдрома наблюдалось только у 37,9 % пациентов сразу после процедуры и у 27,4 % через 30 минут после ингаляции кислорода. По данным чрескожной электронейростимуляции отмечалось значимое повышение болевого порога, сразу после ингаляции ксенон-кислородной смеси и через 30 минут; $p < 0,01$, $p < 0,05$ соответственно. В группе плацебо достоверных изменений порога болевой чувствительности выявлено не было. Продолжительность и выраженность анальгетического эффекта были значимо выше

в группе ксенон-кислородных ингаляций. Отмечалось значимое снижение частоты дополнительного введения триперидина, однако не было значимых различий по частоте и дозам дополнительного введения морфина и трамадола. Кроме того, не было выявлено различий по продолжительности госпитализации между группой ксенона и группой плацебо.

Таким образом, ингаляции ксенон-кислородной смеси способствуют снижению интенсивности уровня послеоперационной боли и повышают болевой порог у онкологических пациентов с опухолями абдоминальной локализации. В связи с этим можно предположить, что использование ксенона в комплексной терапии послеоперационного болевого синдрома позволит улучшить результаты лечения и снизить потребность в использовании медикаментозных методов обезболивания. Для определения места ксеноновой терапии в мультимодальном обезболивании онкологических пациентов на хирургическом этапе лечения необходимо проведение дополнительных исследований.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Потиевская В.И., Шветский Ф.М., Сидоров Д.В., Ложкин М.В., Потиевский М.Б., Абузарова Г.Р., Сарманаева Р.Р., Кузнецов С.В., Алексеева Г.С. — разработка концепции исследования, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

ORCID авторов

Потиевская В.И. — 0000-0002-2459-7273
Шветский Ф.М. — 0000-0003-2954-5007
Сидоров Д.В. — 0000-0002-8282-9351
Ложкин М.В. — 0000-0003-1125-1131
Потиевский М.Б. — 0000-0002-8514-8295
Абузарова Г.Р. — 0000-0002-6146-2706
Сарманаева Р.Р. — 0000-0002-0727-5758
Кузнецов С.В. — 0000-0001-5317-0394
Алексеева Г.С. — 0000-0001-8204-9032

Литература/References

- [1] Невзорова Д.В., Абузарова Г.Р. Клинические рекомендации: хронический болевой синдром у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи. *Терапия*. 2017; 2(12): 69–75. [Nevzorova D.V., Abuzarova G.R. Klinicheskiye rekomendatsii: khronicheskiy bolevoi sindrom u vzroslykh patsiyentov, nuzhdayushchikhsya v palliativnoy meditsinskoj pomoshchi (Clinical guidelines: chronic pain syndrome in adult patients, that need palliative care). *Terapiya*. 2017; 2(12): 69–75. (In Russ)]
- [2] Розенко Д.А., Ушакова Н.Д., Димитриади С.Н. Анестезиологическое обеспечение сочетанием многокомпонентной общей анестезии и эпидуральной анальгезии в онкологической практике. *Современные проблемы науки и образования*. 2016; 6. [Rozenko D.A., Ushakova N.D., Dimitriadi S.N. Anesteziologicheskoye obespecheniye sochetaniyem mnogokomponentnoy obshchey anestezii i epiduralnoy analgezii v onkologicheskoy praktike (Combination of general and epidural anesthesia use in oncological practice). *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2016; 6. (In Russ)]
- [3] Осипова В.В. Психологические аспекты боли. *Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика*. 2010; 2(1): 4–9. DOI: 10.14412/2074-2711-2010-62. [Osipova V.V. Psikhologicheskkiye aspekty boli. (Psychological aspects of pain). *Nevrologiya. neyropsikhiatriya i psikhosomatika*. 2010; 2(1): 4–9. (In Russ)]
- [4] Табеева Г.Р. Коморбидность хронической боли и депрессии у неврологических больных. *Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика*. 2013; (3): 4–12. DOI: 10.14412/2074-2711-2013-2332. [Tabeyeva G.R. Komorbidnost khronicheskoy boli i depressii u nevrologicheskikh bolnykh. (Combination of chronic pain and depression in neurological patients). *Nevrologiya. neyropsikhiatriya i psikhosomatika*. 2013; 3: 4–12. (In Russ)]
- [5] Буров Н.Е., Потанов В.Н. Ксенон в медицине (очерки по истории и применению медицинского ксенона). М.: Пульс, 2012. [Burov N.E., Potanov V.N. Ksenon v medicine: ocherki po istorii i primeneniyu medicinskogo ksenona (Xenon in medicine: history and using). Moscow: Pul's Publ, 2012. (In Russ)]
- [6] Lu Tian Liu, Yan Xu, Pei Tang B. Mechanistic Insights into Xenon Inhibition of NMDA Receptors from MD Simulations. *J Phys Chem*. 2010; 114(27): 9010–6. DOI: 10.1021/jp101687j.
- [7] Armstrong S.P., Banks P.J., McKittrick T.J., et al. Identification of Two mutations (F758W and F758Y) in the N-methyl-D-aspartate receptor glycine-binding site that selectively prevent competitive inhibition by xenon without affecting glycine binding. *Anesthesiology*. 2012; 117: 38–47. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31825ada2e.
- [8] Giacalone M., Abramo A., Giunta F., Forfori F. Xenon-related analgesia: a new target for pain treatment. *Clin J Pain*. 2013; 29(7): 639–43. DOI: 10.1097/AJP.0b013e31826b12f5.
- [9] Буров Н.Е., Антонов А.А. Способ аутоанальгезии ксенон-кислородной смесью. Патент на изобретение № 2271815. Заявка № 2003133804. Приоритет изобретения 21 ноября 2003. Зарегистрировано 20 марта 2006. Срок истекает 21 ноября 2023. [Burov N.E., Antonov A.A. Sposob autoanalgezii ksenon-kislородnoy smesy. (Method of xenon-oxygen autoanalgesation). Patent na izobreteniyе № 2271815. Zayavka № 2003133804. Prioritet izobreteniya 21 noyabrya 2003. Zaregistrirvano 20 marta 2006. Srok istekayet 21 noyabrya 2023. (In Russ)]
- [10] Зинькович М.С., Розенко Л.Я., Шихлярова А.И. и др. Влияние ксенонотерапии на переносимость адъювантной лучевой терапии у пациентов с одиночным метастатическим поражением головного мозга. *Медицинский вестник Юга России*. 2018; 9(1): 32–41. DOI: 10.21886/2219-8075-2018-9-1-32-41. [Zinkovich M.S., Rozenko L.Y., Shikhlyarova A.I., et al. Vliyaniye ksenon-

- terapii na perenosimost adyuvantnoy luchevoy terapii u patsiyentov s odinochnym metastaticheskim porazheniyem golovnoy mozga (The influence of xenon-therapy on tolerance of adjuvant radiotherapy in patients with single brain metastasis) Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii. 2018; 9(1): 32–41. (In Russ)]
- [11] Овечкин А.М., Баялиева А.Ж., Ежевская А.А. и др. Послеоперационное обезболивание. Клинические рекомендации. Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2019; 4: 9–33. DOI: 10.21320/1818-474X-2019-4-9-33. [Ovechkin A.M., Bayaliev A.A.Zh., Ezhevskaya A.A., et al. Postoperative analgesia. Guidelines. Annals of Critical Care. 2019; 4: 9–33. (In Russ)]
- [12] Хронический болевой синдром (ХБС) у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи. Клинические рекомендации. Утверждено Минздравом в 2016 г. [Chronic pain syndrome in adult palliative patients, Guidelines. The Ministry of Health of the Russian Federation, 2016. (In Russ)]
- [13] Сырцова Л.Е., Косаговская И.И., Авксентьева М.В. и др. Основы эпидемиологии и статистического анализа в общественном здоровье и управлении здравоохранением. Учебное пособие. М.: Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова; 2004. [Syrsova L.E., Kosagovskaya I.I., Avksent'eva M.V. et al. Osnovy epidemiologii i statisticheskogo analiza v obshchestvennom zdorov'e i upravlenii zdavoohraneniyem. Uchebnoye posobie M.: Moskovskij gosudarstvennyj medicinskij universitet im. I.M. Sechenova; 2004. (In Russ)]
- [14] Holsträter T.F., Georgieff M., Föhr K.J., et al. Intranasal Application of Xenon Reduces Opioid Requirement and Postoperative Pain in Patients Undergoing Major Abdominal Surgery: A Randomized Controlled Trial. Anesthesiology. 2011; 115: 398–407. DOI: 10.1097/ALN.0b013e318225cee5.
- [15] Wilkinson K.M., Krige A., Brearley S.G., et al. Thoracic Epidural analgesia versus Rectus Sheath Catheters for open midline incisions in major abdominal surgery within an enhanced recovery programme (TERSC): study protocol for a randomised controlled trial. Trials. 2014; 15: 400–12. DOI: 10.1186/1745-6215-15-400.
- [16] Tudor E.C., Yang W., Brown R., Mackey P.M. Rectus sheath catheters provide equivalent analgesia to epidurals following laparotomy for colorectal surgery. Ann R Coll Surg Engl. 2015; 97(7): 530–33. DOI: 10.1308/rcsann.2015.0018.
- [17] Буров Н.Е., Молчанов И.В., Николаев Л.Л. Ксенон в медицине: прошлое, настоящее и будущее. Клиническая практика. 2011; 2: 4–11. [Burov N.E., Molchanov I.V., Nikolaev L.L. Xenon in medicine: history, nowadays and future. Klinicheskaya praktika. 2011; 2: 4–11. (In Russ)]
- [18] Авдеев С.В., Слонимская Е.М., Одышев В.М. и др. Ксеноновая анестезия в комплексе комбинированного лечения больных раком молочной железы. Материалы IV Съезда онкологов и радиологов СНГ. Баку. 2006: 277. [Avdeev S.V., Slonimskaya E.M., Odyshev V.M., et al. Ksenonovaya anesteziya v komplekse kombinirovannogo lecheniya bol'nyh rakom molochnoj zhelezy (Xenon anesthesia as a part of oncological patients complex treatment). Materialy IV s"ezda onkologov i radiologov SNG. Baku. 2006: 277. (In Russ)]